

МЕСТО РЕТРОВИРУСОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Колобов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

The place of retroviruses in perinatal pathology (review of literature)

A.V. Kolobov

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре рассмотрена проблема ВИЧ-инфекции у беременных и механизмы вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека от матери к плоду. Оценена роль плаценты как барьера, препятствующего инфицированию плода, а также патологические изменения в ворсинчатом хорионе, нарушающие барьерную функцию плаценты.

Ключевые слова: ВИЧ, плацента, вертикальное инфицирование.

Abstract. Review deals with HIV infection in pregnant women and mechanisms of vertical transmission of virus from mother to fetus. The role of placenta as defensive barrier is evaluated, as well as pathological changes in villous chorion, which can lead to disturbance of its function.

Key words: HIV, placenta, vertical transmission.

ВИЧ-инфекция — заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы, приводящим к ее медленному и неуклонному повреждению вплоть до формирования синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), сопровождающегося развитием оппортунистических инфекций и вторичных злокачественных новообразований, приводящих к смерти.

Стандартное определение случая ВИЧ/СПИД было предложено Центром по контролю за инфекциями (Centers for Disease Control and Prevention — CDC; Атланта, США) в 1993 г. Оно основано на дифференциации пациентов по двум критериям: уровню CD4⁺ клеток (Т-лимфоциты, являющиеся основной мишенью вируса иммунодефицита человека) и характеристике клинического статуса пациента.

Среди всех ВИЧ-инфицированных в Санкт-Петербурге (мужчины и женщины) 85% составляют лица 15–39 лет. По данным официальной статистики, всего на 1 января 2012 г. ВИЧ-инфекция выявлена у 47 560 жителей города. Отмечается тенденция увеличения числа женщин среди вновь выявленных ВИЧ-инфицированных [1, 2].

В семи субъектах Российской Федерации распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин превышает 1% [3]. В 2011 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 627 случаев родов у ВИЧ-инфицированных женщин, причем из них получили химиопрофилактическое лечение во время беременности лишь 78% [2].

У ВИЧ-инфицированных беременных в 3 раза учащаются спонтанные аборт и в 2 раза — преждевременные роды. Также отмечено достоверное учащение случаев мертворождений [4, 5]. Среди детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в 3 раза больше младенцев с низким весом [6]. Есть сведения о большей частоте синдрома внезапной смерти детей грудного возраста от ВИЧ-инфицированных матерей [7].

Риск инфицирования плода в странах Европы и США составляет 15–25%, а в странах Азии и Африки — 25–40%. При профилактическом лечении беременной женщины, а также кесаревом сечении риск заражения снижается до 5–8% [8, 9].

Среднероссийский показатель перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции составляет 9,6%, а в некоторых субъектах РФ в 1,6–4 раза превышает его. Причем высокие показатели заболеваемости у детей отмечаются на фоне практики полного (82–100%) охвата трехэтапной химиопрофилактикой пар мать — ребенок [3]. В Санкт-Петербурге частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции составляет 4,2% [10].

Риск внутриутробной передачи ВИЧ от матери ребенку зависит от многих факторов. Он очень велик во время острой ВИЧ-инфекции и в стадии СПИДа у матери, так как в эти периоды заболевания очень велика концентрация вируса в крови женщины [8, 11]. Так, в работе G. Fang et al. (1995) было показано, что при наличии в крови матери 190 400–1 664 100 копий вируса в 1 мл плазмы крови инфицирование плода происходит в 80% и не

было зафиксировано ни одного случая передачи вируса при концентрации 500–15 5800 копий/мл. Авторы считают, что при стабильной концентрации в крови матери РНК ВИЧ менее 100 000 копий/мл вероятность рождения здорового ребенка составляет 97%.

Возможность инфицирования плода при низкой вирусной нагрузке у матери связана с рядом факторов — наличием у женщины других инфекций, в том числе передающихся половым путем, плохое питание матери, курение, употребление инъекционных наркотиков [12, 13].

ВИЧ, по данным полимеразной цепной реакции, обнаруживается в тканях эмбриона уже в I триместре беременности, антиген p24 выявляется в тканях при иммуногистохимическом исследовании, начиная со II триместра. При исследовании материалов самопроизвольных аборт W.T. Shearer et al. (1997) обнаружили признаки инфицирования плода (прежде всего тимуса) более чем в половине случаев [14].

Предполагается, что скорость прогрессии инфекции у младенцев зависит от подкласса полученного от матери вируса. При этом заражение штаммом вируса с высокой степенью репликации и образования синцития сопряжены с высокой степенью вероятности быстрого развития СПИДа [15].

Окончательно о ВИЧ-инфицировании ребенка принято судить через 15–18 месяцев после рождения по результатам повторных ПЦР крови. Важно отметить, что число инфицированных клеток в периферической крови может быть очень небольшим [16].

В настоящее время рассматривают следующие пути антенатального инфицирования плода: трансплацентарный (гематогенный) и контактный (через инфицирование амниотических вод или в момент родов) [13, 17–19].

Ключевым механизмом, лежащим в основе внутриутробного заражения является именно трансплацентарный. Трансплацентарная передача ВИЧ занимает второе место по эффективности заражения (первое место — переливание инфицированной крови). Трансплацентарная передача ВИЧ плоду может произойти на любом сроке, но чаще — в последний месяц беременности. ВИЧ проникает к ребенку при дефектах плаценты, приводящих к проникновению вируса в кровоток плода [20, 21]. Кроме того, играют роль и воспалительные процессы в плаценте (хориоамнионит, плацентит) [20].

Непосредственно в родах передача ВИЧ происходит в 60–75% случаев. Это случается при попадании крови матери и секрета ее родовых путей на кожу и слизистые оболочки плода. Длительный безводный промежуток увеличивает риск перина-

льной трансмиссии ВИЧ в 2 раза. Чрезвычайно показательным, что контаминация вирусом ВИЧ-1 при беременности амниотической жидкости не отмечена даже в случаях ВИЧ-инфекции, сопровождающихся высоким титром вируса в плазме крови [22, 23]. Это противопоставляется эффективной секреции вирусных частиц с грудным молоком, определяющей высокую значимость лактационного механизма передачи ВИЧ-инфекции [10, 23].

Инфицирование собственно ткани плаценты не определяет проникновение вирусных частиц к плоду [24, 25]. Прежде всего плацента является физическим барьером для вируса [26]. Также в ряде исследований было показано, что трофобласт плаценты человека может не обладать факторами взаимодействия с ВИЧ или иметь фактор ограничения репликации вируса, что препятствует инфицированию этих клеток ВИЧ-1 [27]. Например, препятствием для проникновения ВИЧ в плаценту являются синцитиальный характер трофобласта (синцитиотрофобласт) и способность синтезировать оксид азота и интерфероны [28].

Дифференцировка трофобласта характеризуется формированием специфической многоядерной структуры — синцитиотрофобласта. Эта структура возникает в результате слияния и дифференцировки митотически активных клеток цитотрофобласта [29]. С течением беременности синцитиотрофобласт становится непрерывным слоем эпителия, расположенным на поверхности ворсинчатого хориона и омывается материнской кровью. Таким образом, необходимые плоду питательные вещества и инфекционные агенты должны преодолеть этот плацентарный барьер для того, чтобы достичь кровеносной системы плода [28, 29].

В плаценте человека в регуляции межклеточного слияния элементов цитотрофобласта и формировании синцитиотрофобласта участвуют гены эндогенных ретровирусов человека (human endogenous retroviruses — HERVs). Они представляют собой рудимент возбудителей ретровирусных инфекций, которые закрепились в зародышевой ДНК [30].

Первым белком из семейства HERV, для которого была доказана роль в слиянии клеток плацентарной ткани, стал синцитин-1 (ERVWE1 — endogenous retroviral family W, Env(C7), member 1).

В физиологических условиях синцитин-1 экспрессируется исключительно в клетках трофобласта — как цито-, так и (в большей степени) синцитиотрофобласта [31]. Уровень экспрессии синцитина-1 в трофобласте ворсинок увеличивается на ранних сроках беременности (с 6-й по 12-ю неделю беременности), но заметно снижается на поздних сроках беременности. Кроме того, синцитин-1 в первом триместре беременности вы-

является, хотя и в меньшей степени, в клетках вневорсинчатого цитотрофобласта [32].

Посредством феномена рецепторной интерференции синцитин-1 обеспечивает защиту клеток хозяина от экзогенных ретровирусов, а через взаимодействие с рецепторами hASCT1 и hASCT2 может регулировать тропизм ВИЧ-1 к CD4-негативным клеткам. Клетки трофобласта экспрессируют корецепторы CCR5 и CXCR4 [33, 34].

Совместно с TGF- β 1 или TGF- β 3, а также через механизм задержки апоптоза синцитиотрофобласта синцитин-1 участвует в регуляции пролиферации трофобласта ворсинок и вневорсинчатого цитотрофобласта. Эта антиапоптотическая функция опосредована Bcl-2. При патологических изменениях в плаценте наблюдается значительное снижение степени экспрессии генов синцитина-1 в сочетании с существенным увеличением скорости апоптоза [35]. Регулятором апоптоза является Fas-система — Fas-лиганд (FasL) и его рецептор Fas. Значение плаценты в обеспечении толерантности плода к ВИЧ-инфекции матери связано с тем, что рецептор Fas, взаимодействуя с FasL, трансмембранным белком Т-киллера, активируется и запускает программу смерти клетки, инфицированной ВИЧ [36, 37].

Синцитин-2, относящийся к семейству HERV-FRD, также принимает активное участие в формировании симпластов клеток трофобласта [38, 39]. Кроме того, для синцитина-2 характерна и иммуносупрессивная активность, причем, по мнению M. Mangeney et al. (2007), она выше, чем у синцитина-1 [39, 40].

В работе U. Kämmerer et al. (2011) также был изучен эндогенный ретровирус HERV-K. Было показано, что ТМ-белок HERV-K экспрессируется исключительно элементами цитотрофобласта — как ворсинчатого, так и периферического, и принимает активное участие в иммунной защите плода [39].

Иммунная толерантность может быть опосредована DC-SIGN (+) дендритными клетками, которые присутствуют, особенно на ранних сроках беременности, в децидуальной оболочке [41]. DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin, CD209) взаимодействует с ICAM-3 Т-лимфоцитов [42]. Экспрессия мРНК DC-SIGN1 выявлена в мононуклеарных клетках периферической крови, плаценте, в частности — на эндотелиальных клетках и CCR5+ клетках ворсинок [42, 43]. Высокая степень экспрессии мРНК DC-SIGN2 отмечена в плаценте и практически отсутствует в мононуклеарных клетках периферической крови [44].

Есть данные, что ВИЧ использует CD4-рецептор и корецепторы CCR5 и CXCR4 для прохождения через мембрану [45]. В то же время другие ис-

следователи предполагают, что ВИЧ-1 проникает в клетки независимо от CD4-рецептора или путем клатрин-опосредованного эндоцитоза и макропиноцитоза с использованием свободного холестерина [46–48]. Предполагается, что CD4 и два его корецептора могут экспрессироваться на низком уровне клетками трофобласта и степень экспрессии варьирует в зависимости от срока беременности. В то же время при ВИЧ-инфекции нарушается продукция цитокинов субпопуляциями CD4+ Т-лимфоцитов [34, 45].

Более ранние исследования показали наличие CD4-рецепторов также на фибробластах ворсинок, эндотелиоцитах фетальных сосудов и плацентарных макрофагах [49].

Определенное значение в передаче ВИЧ имеют клетки иммунной системы, экспрессирующие CD14 и CD68. Так, R. Marlin et al. (2009) отмечают на примере CD14+ клеток децидуальной оболочки важную роль макрофагов и дендритных клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции [50].

Представителями системы мононуклеарных фагоцитов в ворсинчатом хорионе прежде всего являются плацентарные макрофаги — клетки Кащенко — Гофбауэра, представляющие собой крупные (10–40 мкм в диаметре) клетки округлой формы. Они присутствуют в ворсинках хориона в течение всей беременности, располагаясь в зоне стромальных каналов и в процентном отношении могут составлять до 40% от всех нетрофобластных клеток ворсинок [51]. Их популяция в строме незрелых ворсинок хориона прогрессивно нарастает до 18-й недели беременности, что соответствует периоду максимальной скорости роста плаценты [52]. В третьем триместре физиологически протекающей беременности число плацентарных макрофагов в ворсинках хориона снижается [53].

Клетки Кащенко — Гофбауэра специфично экспрессируют CD68 (макросиалин), CD136 и лектин [52, 54, 55]. Именно синтез и секреция плацентарными макрофагами белков, обладающих противовирусной активностью, лежит в основе ограничения/подавления репликации вирусов в ткани плаценты и относительно умеренного риска трансплацентарной передачи ВИЧ [56]. Кроме того, клетки Кащенко — Гофбауэра в более низкой степени, чем другие макрофаги, экспрессируют CD4 и CCR5 [57, 58]. Эти данные позволяют говорить о врожденной резистентности плацентарных макрофагов к инфицированию вирусом ВИЧ-1, реализуемой, предположительно, на транскрипционном уровне [59, 60].

Доказано наличие в плаценте и других типов блокирующих факторов. Так, плацентарные элюаты ингибируют трансформацию лимфоцитов *in vitro*, в том числе розеткообразование, антителозависимую цитотоксичность и реакцию бласттрансфор-

мации лимфоцитов. Более того, в плацентарной ткани показано наличие специфических антилимфоцитарных антител. Высказана мысль о том, что плацента сорбирует эти антитела из крови матери, препятствуя их проникновению в кровь плода. При этом достигается двойной положительный эффект: устранение возможности сенсибилизации этими антителами лимфоцитов плода и усиление толерантности антигенов плода и матери [28].

С другой стороны, некоторые функциональные особенности клеток плаценты, такие как отсутствие экспрессии антигенов МНС 1 класса, могут способствовать вертикальной передаче. Более того, при физическом повреждении целостности трофобласта микроорганизмы или инфицированные лейкоциты крови матери получают доступ к его базальной мембране. Защитные механизмы должны лежать либо на уровне базальной мембраны, либо в строме ворсинок. Следовательно, плацента должна рассматриваться как активный барьер [28].

Е. Jauniaux et al. (1988) продемонстрировали наличие частиц ретровирусов в фибробластах ворсинок, эндотелиоцитах фетальных сосудов и клетках трофобласта [61]. В дальнейшем при использовании иммунопероксидазного метода вирусные белки были обнаружены в клетках Кащенко — Гофбауэра [62]. В других исследованиях с использованием иммуногистохимии и гибридизации *in situ* была доказана возможность выявления ВИЧ в клетках трофобласта, амниотическом эпителии, лимфоцитах, децидуальной ткани [63, 64].

Отмечено сходство антигена ВИЧ gp120 с антигенами клеток трофобласта, а также возможность прямой передачи ВИЧ от инфицированных лимфоцитов в клетки трофобласта путем эндоцитоза. В опытах на культурах клеток доказана возможность латентного инфицирования плацентарных клеток моноцитарного происхождения. При этом репликация ВИЧ регулируется цитокинами, вырабатываемыми самими инфицированными клетками [65].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, работ с гистологической характеристикой изменений последов очень немного [66]. Так, Е. Jauniaux et al. (1988) отметили в своих 50 наблюдениях лишь достоверное снижение плодно-плацентарного коэффициента. В 43% наблюдений был выявлен хориоамнионит [61]. Также в ворсинчатом хорионе описывались васкулопатии с образованием фибриновых тромбов, диффузной лимфоидной инфильтрацией и отеком стромы ворсинок. При исследовании ряда последов с использованием электронной микроскопии показана возможность глубоких поражений трофобласта с перивиллезными фибриноидными отложениями, однако четких корреляций с инфицированием детей получить не удалось [28].

При поражении плаценты ВИЧ, по данным петербургских исследователей, выявляются прежде всего изменения трофобласта, децидуальных клеток, эндотелия и клеток стромы ворсинок, которые увеличиваются в размерах, преимущественно за счет светлых, крупных ядер частью неправильной формы [28, 66]. Отмечается та или иная степень нарушения созревания ворсинок, чаще с очаговой диссоциацией их развития. Определяются группы незрелых ворсинок, частью со скоплениями клеток Кащенко — Гофбауэра в отечной строме. Синцитиальные узелки при выраженных изменениях увеличенные, сочные состоят из относительно крупных светлых ядер, другие узелки дистрофически изменены, с участками обызвествления. Строма ворсинок содержит повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами. Закономерно определяется неравномерно выраженная лимфоидная инфильтрация в различных частях последа и васкулиты [28, 67]. Аналогичные изменения определяются со стороны синцитио- и цитотрофобласта как зрелой, так и незрелой плаценты. В измененных участках отмечаются фокусы нарушения выстилки трофобласта ворсинок с перивиллезными отложениями фибриноида. В децидуальной ткани также определяются многочисленные симпластические структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. Во всех последах имеются проявления хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами [28, 68].

При ВИЧ-инфекции коллаген III типа («молодой коллаген») присутствует в терминальных ворсинках не только в строме, но и в структуре синцитио-капиллярной базальной мембраны, что приводит к ее утолщению. Кроме того, усиленное коллагенообразование отмечается и в стенках сосудов створчатых и промежуточных ворсинок. Повышенное содержание коллагена I типа отмечается при леченой ВИЧ-инфекции, а в случае отсутствия антиретровирусной терапии показатели оптической плотности этого типа коллагена соответствуют показателям в контрольной группе. Оптическая плотность коллагена IV типа снижена в плацентах ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших антиретровирусной терапии, а в группе с леченой ВИЧ-инфекцией содержание коллагена IV типа в стенке сосудов и в составе синцитиокапиллярной базальной мембраны превышает показатели контрольной группы [69].

Секреция IL-2 и γ -интерферона в ткани плаценты при ВИЧ-инфекции значительно снижается, а IL-4 и IL-1 β — повышается. В частности, в ворсинчатом хорионе отмечаются воспалительные

инфильтраты, представленные клетками — продуцентами IL-2, IL-4 и IL-1 β , причем преобладает секреция противовоспалительного цитокина IL-4. В исследовании Э. С. Бурячковского (2011) как в случаях с неосложненной беременностью, так и при ВИЧ-инфекции содержание IL-1 β в ворсинчатом хорионе было незначительным. Автор рассценивает это как причину нарушения созревания ворсинчатого хориона с неполноценной дифференцировкой ворсинок [69].

В настоящее время существуют убедительные данные, что в условиях адекватного лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин риск инфицирования новорожденного, определяемый по ПЦР периферической крови, является минимальным [68].

Отсюда в высшей степени обоснованной и актуальной является одна из современных целей UNAIDS (обозначена в 2009 г.) — достижение практически полного подавления к 2015 г. возможности передачи ВИЧ от матери к ребенку. Достижение этой цели является возможным, что подтверждается снижением к 2009 г. числа детей, инфицированных ВИЧ трансплацентарно и через грудное молоко, до 370 тыс., по сравнению с 500 тыс. в 2001 г. [70]. Наряду с широким комплексом мер, активно претворяемых в жизнь в рамках мероприятий Программы, региональных и национальных программ по борьбе с ВИЧ/СПИД, эффективная борьба с ВИЧ-инфицированием детей требует, в частности, проведения фундаментальных исследований, направленных на изучение биологических механизмов, лежащих в основе как собственно интранатального трансплацентарного пути заражения, так и резистентности к нему.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
2. ВИЧ в Санкт-Петербурге // СПИД, Секс. Здоровье. — 2012. — № 1 (81). — С. 24.
3. Садовникова, В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей / В.Н. Садовникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 8–14.
4. Langston, C. Excess intrauterine fetal demise associated with maternal human immunodeficiency virus infection / C. Langston [et al.] // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 172, № 6. — P. 1451–1460.
5. Temmerman, M. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection / M. Temmerman [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 172, № 2, Pt 1. — P. 700–705.
6. Mwanjumba, F. Correlation between maternal and infant HIV infection and low birth weight: a study in Mombasa, Kenya / F. Mwanjumba [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. — 2001. — V. 21, № 1. — P. 27–31.
7. Kahlert, C. Sudden infant death syndrome in infants born to HIV-infected and opiate-using mothers / C. Kahlert [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2007. — V. 92, № 11. — P. 1005–1008.
8. Fang, G. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission / G. Fang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — V. 92, № 26. — P. 12100–12104.
9. Newell, M.L. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study / M.L. Newell [et al.] // AIDS. — 1996. — V. 10, № 14. — P. 1675–1681.
10. Рахманова, А.Г. Итоги и перспективы партнерских проектов по развитию службы материнства и детства при ВИЧ/СПИДе / А.Г. Рахманова // СПИД, Секс. Здоровье. — 2012. — № 1 (81). — С. 2–7.
11. Kuhn, L. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / L. Kuhn [et al.] // AIDS. — 1997. — V. 11, № 4. — P. 429–435.
12. Thea, D.M. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / D.M. Thea. [et al.] // AIDS. — 1997. — V. 11, № 4. — P. 437–444.
13. Deblonde, J. Antenatal HIV screening in Europe: a review of policies / J. Deblonde, P. Claeys, M. Temmerman // Eur. J. Public. Health. — 2007. — V. 17, № 5. — P. 414–418.
14. Shearer, W.T. Early spontaneous abortions and fetal thymic abnormalities in maternal-to-fetal HIV infection / W.T. Shearer [et al.] // Acta. Paediatr. Suppl. — 1997. — V. 421. — P. 60–64.
15. Scarlatti, G. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from mother to child correlates with viral phenotype / G. Scarlatti [et al.] // Virology. — 1993. — V. 197, № 2. — P. 624–629.
16. Pliner, V. Incubation period of HIV-1 in perinatally infected children. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / V. Pliner [et al.] // AIDS. — 1998. — V. 12, № 7. — P. 759–766.
17. Schäfer, A. Proof of diaplacental transmission of HTLV III/LAV before the 20th week of pregnancy / A. Schäfer [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1986. — V. 46, № 2. — P. 88–89.
18. Soilleux, E.J. Transplacental transmission of HIV: a potential role for HIV binding lectins / E.J. Soilleux, N. Coleman // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2003. — V. 35, № 3. — P. 283–287.
19. Weber, D.J. Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiology and significance for the obstetrician and gynecologist / D. J. Weber [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — V. 155, № 2. — P. 235–240.
20. Douglas, G.C. Transmission of HIV to the placenta, fetus and mother and implications of gametic infection / G.C. Douglas, F. Fazely, J.J. Hu // J. Reprod. Immunol. — 1998. — V. 41, № 1–2. — P. 321–329.
21. Gaillard, P. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission / P. Gaillard [et al.] // AIDS. — 2000. — V. 14, № 15. — P. 2341–2348.
22. Maiques, V. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? / V. Maiques [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2003. — V. 108, № 2. — P. 137–141.
23. Mohlala, B.K. Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-infected pregnant women at full term / B. K. Mohlala [et al.] // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 192, № 3. — P. 488–491.
24. Amirhessami-Aghili, N. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placenta: potential route for fetal infection / N. Amirhessami-Aghili, S. A. Spector // J. Virol. — 1991. — V. 65, № 5. — P. 2231–2236.
25. Menu, E. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European Network

- for In Utero Transmission of HIV-1 / E. Menu [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1999. — V. 179, № 1. — P. 44–51.
26. Burton, G.J. The Structure of the Human Placenta: Implications for Initiating and Defending Against Virus Infections / G.J. Burton, A.L. Watson // *Rev. Med. Virol.* — 1997. — V. 7, № 4. — P. 219–228.
27. Ross, A.L. Proteasome-independent degradation of HIV-1 in naturally non-permissive human placental trophoblast cells / A.L. Ross [et al.] // *Retrovirology*. — 2009. — V. 6. — P. 46.
28. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элбиз СПб, 2002. — 352 с.
29. Midgley, A.R. Morphogenesis of syncytiotrophoblast in vivo: an autoradiographic demonstration / A.R. Midgley [et al.] // *Science*. — 1963. — V. 141, № 3578. — P. 349–350.
30. Tristem, M. Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database / M. Tristem // *J. Virol.* — 2000. — V. 74, № 8. — P. 3715–3730.
31. Noorali, S. Role of HERV-W syncytin-1 in placental development and maintenance of human pregnancy / S. Noorali [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2009. — V. 17, № 4. — P. 319–328.
32. Rote, N.S. The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development / N.S. Rote, S. Chakrabarti, B.P. Stetzer // *Placenta*. — 2004. — V. 25, № 8–9. — P. 673–683.
33. Kumar, A. Differential expression of CXCR4 receptor in early and term human placenta / A. Kumar [et al.] // *Placenta*. — 2004. — V. 25. — P. 347–351.
34. Mognetti, B. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates / B. Mognetti [et al.] // *Clinical And Experimental Immunology*. — 2000. — V. 119. — P. 486–492.
35. Forbes, K. Transforming growth factor- β receptors I/II differentially regulate TGF β 1 and IGF-binding protein-3 mitogenic effects in the human placenta / K. Forbes [et al.] // *Endocrinology*. — 2010. — V. 151, № 4. — P. 1723–1731.
36. Laforge, M. HIV/SIV infection primes monocytes and dendritic cells for apoptosis / M. Laforge [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2011. — V. 7, № 6. — P. e1002087.
37. Lee, C.L. Differential actions of glycodelin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy / C.L. Lee [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — V. 26, № 3. — P. 517–526.
38. Chen, C.P. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2 / C.P. Chen [et al.] // *Biol. Reprod.* — 2008. — V. 79, № 5. — P. 815–823.
39. Kämmerer, U. Human endogenous retrovirus K (HERV-K) is expressed in villous and extravillous cytotrophoblast cells of the human placenta / U. Kämmerer [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2011. — V. 91, № 1–2. — P. 1–8.
40. Mangeney, M. Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins / M. Mangeney [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — V. 104, № 51. — P. 20534–20539.
41. Geijtenbeek, T. DC-SIGN, a Dendritic Cell-Specific HIV-1-Binding Protein that Enhances trans-Infection of T Cells / T. Geijtenbeek [et al.] // *Cell*. — 2000. — V. 100, № 5. — P. 587–597.
42. Mummidi, S. Extensive repertoire of membrane-bound and soluble dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin 1 (DC-SIGN1) and DC-SIGN2 isoforms. Inter-individual variation in expression of DC-SIGN transcripts / S. Mummidi [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276, № 35. — P. 33196–33212.
43. Soilleux, E.J. Expression of human immunodeficiency virus (HIV)-binding lectin DC-SIGNR: Consequences for HIV infection and immunity / E.J. Soilleux [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2002. — V. 33, № 6. — P. 652–659.
44. Soilleux, E.J. Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV / E.J. Soilleux [et al.] // *J. Pathol.* — 2001. — V. 195, № 5. — P. 586–592.
45. David, F.J. Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1 / F.J. David [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1992. — V. 88, № 1. — P. 10–16.
46. Zachar, V. Susceptibility of cultured human trophoblasts to infection with human immunodeficiency virus type 1 / V. Zachar [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 1991. — V. 72, Pt 6. — P. 1253–1260.
47. Vidricaire, G. Endocytic host cell machinery plays a dominant role in intracellular trafficking of incoming human immunodeficiency virus type 1 in human placental trophoblasts / G. Vidricaire, M. Imbeault, M.J. Tremblay // *J. Virol.* — 2004. — V. 78. — P. 11904–11915.
48. Vidricaire, G. A clathrin, caveolae, and dynamin-independent endocytic pathway requiring free membrane cholesterol drives HIV-1 internalization and infection in polarized trophoblastic cells / G. Vidricaire, M.J. Tremblay // *J. Mol. Biol.* — 2007. — V. 368. — P. 1267–1283.
49. Douglas, G.C. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection / G.C. Douglas, B.F. King // *Clin. Infect. Dis.* — 1992. — V. 15, № 4. — P. 678–691.
50. Marlin, R. Antigen-Presenting Cells Represent Targets for R5 HIV-1 Infection in the First Trimester Pregnancy Uterine Mucosa / R. Marlin [et al.] // *PLoS ONE*. — 2009. — V. 4. — P. e5971.
51. Сельков, С.А. Плацентарные макрофаги. / С.А. Сельков, О.В. Павлов. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. — 186 с.
52. Ingman, K. Characterisation of Hofbauer cells in first and second trimester placenta: incidence, phenotype, survival in vitro and motility / K. Ingman [et al.] // *Placenta*. — 2010. — V. 31. — P. 535–544.
53. Vinnars, M.T. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age / M.T. Vinnars [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2010. — V. 13, № 4. — P. 300–304.
54. Holness, C.L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins / C.L. Holness, D.L. Simmons // *Blood*. — 1993. — V. 81, № 6. — P. 1607–1613.
55. van der Kooij, M.A. Human monocyte-derived macrophages express an approximately 120-kD Ox-LDL binding protein with strong identity to CD68 / M.A. van der Kooij [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17, № 11. — P. 3107–3116.
56. García, K. Characterization of the placental macrophage secretome: implications for antiviral activity / K. García [et al.] // *Placenta*. — 2009. — V. 30 (2). — P. 149–155.
57. Kesson, A.M. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placental macrophages in vitro / A.M. Kesson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1993. — V. 168 (3). — P. 571–579.
58. Melendez, J. Is decreased HIV-1 infectivity of placental macrophages caused by high levels of beta-chemokines? / J. Melendez [et al.] // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. — 2001. — V. 47. — P. OL51-59.

59. Kesson, A.M. HIV infection of placental macrophages: their potential role in vertical transmission / A. M. Kesson [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 1994. — V. 56, № 3. — P. 241–246.
60. García-Crespo, K. Restricted HIV-1 replication in placental macrophages is caused by inefficient viral transcription / K. García-Crespo [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2010. — V. 87, № 4. — P. 633–636.
61. Jauniaux, E. Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies / E. Jauniaux [et al.] // *Placenta.* — 1988. — № 6. — P. 633–642.
62. Martin, A.W. Immunohistochemical localization of human immunodeficiency virus p24 antigen in placental tissue / A.W. Martin [et al.] // *Hum. Pathol.* — 1992. — № 4. — P. 411–414.
63. Backé, E. Demonstration of HIV-1 infected cells in human placenta by in situ hybridisation and immunostaining / E. Backé [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 1992. — V. 45, № 10. — P. 871–874.
64. Katz, J.M. Relationship between human immunodeficiency virus-1 RNA identification in placenta and perinatal transmission / J.M. Katz [et al.] // *J. Perinatol.* — 1997. — № 2. — P. 119–124.
65. Phillips, D.M. HIV-1 infection of the trophoblast cell line BeWo: a study of virus uptake / D. M. Phillips, X. Tan // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 1992. — V. 8, № 9. — P. 1683–1691.
66. Benirschke, K. Pathology of the human placenta: 6th ed. / K. Benirschke, G.J. Burton, R. N. Baergen. — Springer, 2012. — 941 p.
67. Mwanyumba, F. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1 / F. Mwanyumba [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2002. — V. 29, № 3. — P. 262–269.
68. Попова, И.А. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей: предварительные результаты / И.А. Попова, А.Г. Рахманова, В.А. Цинзерлинг // *Педиатрия.* — 2000. — № 3. — С. 26–32.
69. Бурячковский, Э.С. Иммуноморфологические особенности плаценты при ВИЧ-инфекции / Э.С. Бурячковский // *Патология.* — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 22–25.
70. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Интернет-ресурс: http://www.unaids.org/global-report/default_ru.htm

Автор:

Колобов Андрей Викторович — ассистент кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: +7-921-978-48-37, e-mail: pathandrey@rambler.ru